UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE PLASMAKONZENTRATION EINES RETROPROGESTERONDERIVATES

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Hans-Jürgen Freude

Saarbrücken

1973

1974

Aus der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar
(Direktor: Prof. Dr.med. H. Limburg)

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE PLASMAKONZENTRATION EINES RETROPROGESTERONDERIVATES

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1973

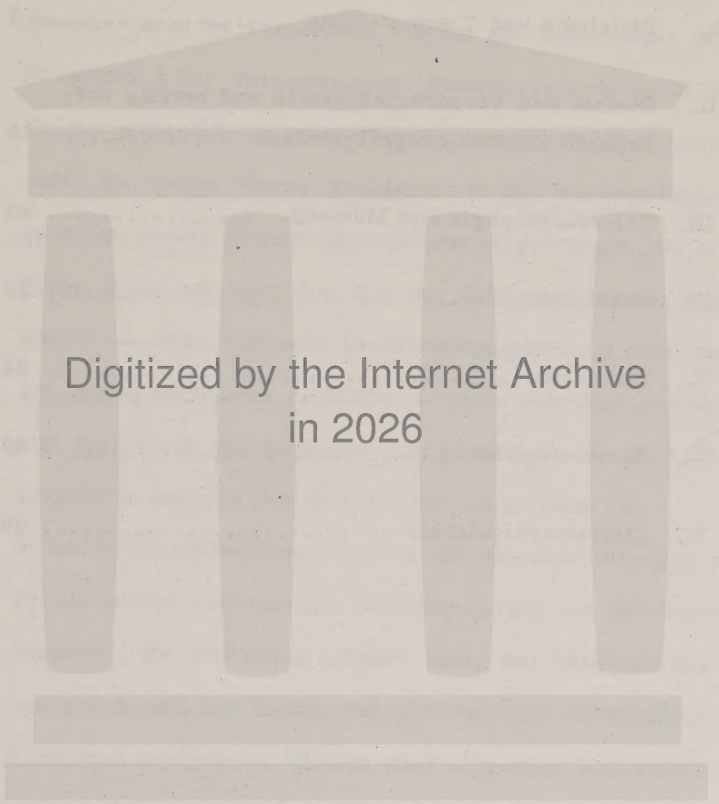
vorgelegt von
Hans-Jürgen Freude
geb.am 30.11.1943 in Pritzwalk

Dekan: Prof. Dr. med. G. A. Jutzler

Referenten: Prof. Dr. med. W. Rindt
Prof. Dr. med. K. F. Weinges

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Mai 1974


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542725_0047

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung und Themastellung 3

II. Chemie des Versuchspräparates und bereits vorliegende Untersuchungsergebnisse 19

III. Untersuchungsgut und Methodik 22

IV. Ergebnisse 25

V. Diskussion 34

VI. Zusammenfassung 39

VII. Literaturverzeichnis 40

I. Einleitung und Themastellung

Bereits heute ist abzusehen, daß bei gleichbleibender derzeitiger Entwicklung der Zeitpunkt einer Bevölkerungsexplosion mit allen Folgen sicherlich in unser ausgehendes Jahrhundert hineinreichen wird. Da dieses Wissen wenigstens in den Industrieländern weitgehendst in das Allgemeinbewußtsein eingedrungen ist, wird von dieser Seite her über den Sinn der Geburtenkontrolle nicht mehr diskutiert. Eine sinnvolle Bevölkerungspolitik ist aber gerade in den sozial schlechter gestellten Ländern unbedingt indiziert, zumal dort durch die evidenten Fortschritte in der Medizin eine erhebliche Senkung der Sterblichkeit eingetreten ist.

In den industrialisierten Ländern interessieren hingegen primär Probleme der individuellen Familienplanung und der Fertilitätskontrolle. Es muß heute möglich sein, den Zeitpunkt der Geburt und die Anzahl der Kinder den privaten und wirtschaftlichen Verhältnissen anzupassen. Hierin wird aber noch viel Aufklärungsarbeit zu leisten sein, um die kontrazeptiven Methoden ins öffentliche Bewußtsein zu rücken (1, 9, 18).

Des weiteren wirken Maßnahmen der Empfängnisverhütung senkend

auf die Zahl der künstlichen Schwangerschaftsunterbrechungen, obwohl dies naturgemäß an Hand von Zahlenmaterial nicht exakt nachweisbar ist. Dazu zwei Beispiele: In einigen Ländern ist als Maßnahme der Geburtenkontrolle der Abort legalisiert. Die Zahl der Schwangerschaftsunterbrechungen, von medizinischer Seite korrekt durchgeführt, ist stark angestiegen und trotzdem ist diese Methode auch bei geringem Komplikationsrisiko nicht die beste. In Ländern, in denen eine Schwangerschaftsunterbrechung nur aus medizinischer Indikation erlaubt ist, wird der Abort vielfach von Laien durchgeführt, was entsprechende Komplikationen mit sich bringt (36). Allein schon aus diesem Grund ist eine Empfängnisverhütung diesen laienhaft ausgeführten Eingriffen vorzuziehen. Hierzu bieten sich nachfolgende Methoden an:

A. Kontrazeption durch rhythmische Enthaltsamkeit

Diese von KNAUS und OGINO ausgearbeitete Methode errechnet die fruchtbaren und unfruchtbaren Tage im Zyklus der Frau. Zur individuellen Anwendung kommt man aber nur über eine mindestens einjährige Regelanamnese. Dabei gilt folgende Regel:

Längster Zyklus - 16 Tage + 2 Tage
Kürzester Zyklus - 16 Tage - 2 Tage

Die errechneten Tage geben den Zeitraum an, innerhalb dessen eine Konzeption erfolgen kann. Eine genauere Aussage erhält man durch Erfassen des Ovulationstermins. Hierzu benötigt man den Verlauf der Basaltemperatur, wobei ein präovulatorischer Abfall und ovulatorischer Anstieg der Temperatur um 0,5 ^{o} C den Zeitpunkt der Ovulation mit einiger Sicherheit bestimmt (12, 26). Dieser Temperaturanstieg erklärt sich durch Ansteigen des Progesteronspiegels in Ovar und Plasma. Diese Art der Kontrazeption hat zwar keine physischen Nebenwirkungen, kann aber das Partnerschaftsverhältnis psychisch belasten und zur Frustration führen (3, 32).

B. Kontrazeption auf lokal-chemischem Wege

Eine weitere Methode ist die lokal-chemische Empfängnisverhütung. Präkoital werden Vaginaltabletten bzw. -suppositorien, Cremes bzw. geleeartige Substanzen mit spermazider Wirkung in die Scheide eingeführt. Einerseits ist die Sicherheit dieser Präparate nicht allzu groß und andererseits treten häufig Reizerscheinungen am Epithel auf. Nebenbei rufen solche Applikationen nicht selten den Widerstand der Frau hervor (32).

C. Kontrazeption durch mechanische Hemmung der Spermaascension

Ohne technische Hilfsmittel läßt sich eine Befruchtung des Ovum durch den Koitus interruptus vermeiden. Doch bietet auch diese Methode keine ausreichende Sicherheit, da bei kurzfristig wiederholter Kohabitation das in der männlichen Harnröhre verbliebene Sperma durchaus zur Befruchtung des Eies ausreichen kann. Mechanische Hilfsmittel wie Kondome und Scheidendiaphragmen bieten nach wissenschaftlichen Untersuchungen auch nicht die angestrebte kontrazeptive Sicherheit (11, 32).

D. Kontrazeption durch mechanische Nidationshemmung

In diesen Bereich gehören hauptsächlich die Intrauterinpessare, die allerdings auch nicht ohne Nebenwirkungen sind. Beschrieben werden insbesondere Perforationen, aufsteigende Entzündungen sowie lokale Veränderungen am Endometrium. Neben den oben beschriebenen ernsten Komplikationen ist der mangelnde Konzeptionsschutz - es ist z.B. zur Spontanausstoßung des Intrauterinpessares gekommen - Grund für eine zurückhaltende Beurteilung dieser Art der Schwangerschaftsverhütung (11, 32).

E. Kontrazeption durch Hormone

Bevor auf die verschiedenen Arten der hormonellen Kontrazeption eingegangen wird, sollen an Hand des normalen Zyklus die Angriffsmöglichkeiten aufgezeigt werden.

Der weibliche Zyklus wird durch gonadotrope und ovarielle Hormone und deren Einfluß auf Endometrium, Zervix, Vaginalepithel und Tube bestimmt. Vom Hypothalamus gebildete Gonadotropin-releasing-factors steigern die hypophysäre Gonadotropininkretion. Das Verhältnis von FSH und LH verschiebt sich im Laufe des Zyklus. Anfänglich dominiert die FSH-, nach der Ovulation die LH-Produktion. FSH bewirkt am Ovar eine Follikelreifung, verbunden mit einem Anstieg der Östrogensekretion. Diese wiederum löst durch einen positiven Feedback-Mechanismus die Inkretion des LH-releasing-factors aus und damit eine vermehrte hypophysäre LH-Produktion. Das Zusammenwirken von FSH und LH bestimmt den Ovulationstermin. Des weiteren entwickelt sich unter zunehmender LH-Produktion das Corpus luteum und ebenso wird die Progesteroninkretion stimuliert. In der Mitte des Zyklus erreichen die Gesamtöstrogene in Plasma und Urin ihren Maximalwert, ein zweiter Gipfel wird in der Corpus-luteum-Phase verzeichnet. Nach der Ovulation und Ansteigen der Basaltem-

peratur wird Progesteron vermehrt im Plasma gefunden, während Pregnandiol, ein Hauptmetabolit des Progesterons, verzögert in erhöhter Konzentration im Urin erscheint. Diese Veränderungen kennzeichnen die Corpus-luteum-Phase und führen zu charakteristischen Erscheinungen am Endometrium und Vaginalepithel. Ebenso verändert sich die Funktion der Tube, bedingt durch den Östrogeneinfluß. Der Isthmus tubae verengt sich und der zur Ampulle hingerichtete Sekretionsstrom fließt zum Abdomen ab. Während sich der Isthmus unter Einfluß des Progesterons erweitert, fließt der Sekretionsstrom in Richtung Cavum uteri unter Einflußnahme auf die Wanderungsgeschwindigkeit des Eies. Dieser komplizierte Mechanismus wirkt auf den Transport des Eies einerseits und beeinflußt andererseits die Ascension der Spermien.

Weiterhin vergrößert sich unter hormoneller Einwirkung der Muttermund und durch erhöhte Östrogenproduktion wird eine vermehrte Produktion relativ dünnflüssigen Zervikalschleims beobachtet. Zur Zeit der Ovulation, des Östrogenmaximums, nimmt die Spinnbarkeit des Zervikalschleims zu, das Farnkrautphänomen wird positiv. Die Erklärung findet sich in einer Abnahme des Albumin- und Zunahme des Mucoid- und Natriumchloridgehaltes (19).

Die Spermapenetration ist positiv, verschwindet aber mit zunehmender Progesteronaktivität (7, 21).

Aus der Kenntnis der physiologischen Zusammenhänge des weiblichen Zyklus bieten sich nunmehr fünf Angriffspunkte zur Kontrazeption an:

Hypothalamus - Hypophyse
Ovar
Tube
Endometrium
Zervix

Zu Beginn der Erprobung hormoneller Kontrazeptiva wurden natürliche Progesteron- und Androgengaben verabreicht. Da sich aber bald zeigte, daß erstere beim Menschen zu erheblichen Blutungsstörungen und letztere zur Virilisierung führten, kam eine klinische Anwendung nicht in Betracht. Ersetzt wurden diese Präparate durch synthetische Steroide, die zwar die Ovulation verhindern, die obengenannten Begleitsymptome jedoch weniger ausgeprägt aufwiesen.

Einphasenmethode

Diese Form der oralen Kontrazeption besteht im allgemeinen in einer 22tägigen Tabletteneinnahme eines Östrogen-Gestagen-Prä-

parates, die mit dem 5. Zyklustag beginnt. Nach Eintreten der Abbruchblutung wird erneut am 5. Zyklustag die Therapie begonnen. Die Zykluslänge ist hierbei variabel. Um Einnahmefehler und Frühovulationen zu vermeiden, wird heute eine modifizierte Therapie praktiziert; nach 28 Tagen wird unabhängig von der Abbruchblutung erneut mit der Tabletteneinnahme begonnen (32).

a) Wirkungsmechanismus

Da bei diesem Präparat sowohl der für den normalen Zyklus charakteristische LH-Gipfel in Zyklusmitte als auch das entsprechende FSH-Maximum entfällt, kann angenommen werden, daß über eine Hemmung der Gonadotropin-releasing-factors eine verminderte Gonadotropinausschüttung bewirkt wird (33, 34, 36).

1. Wirkung auf das Ovar

Durch Ausbleiben der gonadotropen Wirkung finden sich Ovarien ohne reife Follikel oder Corpora lutea.

2. Wirkung auf die Tube

Der Einfluß der Einphasenpräparate auf Sekretion und Motilität ist nur von sekundärer Bedeutung (8).

3. Wirkung auf das Endometrium

Durch den frühzeitigen Gestageneinsatz zeigt das Endometrium eine abgeschwächte Proliferation und angedeutete Sekretionsphase.

b) Effektivität

Mit der Einphasenmethode ist eine nahezu 100%ige Kontrazeption gewährleistet. Ausgenommen werden müssen allerdings die ersten Behandlungszyklen, bei denen gelegentlich Durchbruchsovulationen auftreten können. Desgleichen kann eine Unterbrechung der Therapie sowie Laxantienabusus eine Ovulation bedingen (35).

c) Nebenwirkungen

Da in Bezug auf die Nebenwirkungen kein signifikanter Unterschied zwischen Einphasen- und Zweiphasenpräparaten auftritt, sollen sie an dieser Stelle zusammen aufgeführt werden.

Nach Absetzen der Behandlung kommt es im allgemeinen innerhalb von 2 bis 5 Tagen zu einer 2 bis 5 Tage anhaltenden Abbruchblutung. Die Stärke der Blutung ist häufig reduziert, z.B. bei Einphasenpräparaten, jedoch selten gesteigert, z.B. bei Zweiphasenpräparaten. Über einen längeren Therapieintervall hin werden nicht selten verspätete Blutungen oder sekundäre Amenorrhoen beobachtet. Die Behandlung dieser sekundären Amenorrhoen kann Monate dauern und findet seine Erklärung nicht selten in einer Atrophie des Endometriums. Aus diesem Grunde sollte bei jungen Frauen und solchen, bei denen noch Kinderwunsch besteht, die

Behandlung unter laufender ärztlicher Kontrolle stehen bzw. die Therapie gezielt unterbrochen oder abgeändert werden. Des weiteren werden bei der ovulationshemmenden Behandlung Zwischenblutungen mit leicht gesteigerter Häufigkeit gegen Zyklusende beobachtet. Als Ursache dieser Blutungen werden die synthetischen Östrogene als nicht physiologische Proliferationsimpulse aufgefaßt. Bei Einphasenpräparaten wird durch die gegebenen Gestagene die Proliferation zusätzlich gestört (4, 13).

d) Spezifische Indikationen

Wie bereits erwähnt, sind die Kombinationspräparate zur Kontrazeption ausreichend erprobt und geeignet. Daneben haben sie sich bei verschiedenen Erkrankungen wie Endometriose, funktioneller Dysmenorrhoe, Hyper- und Polymenorrhoe, ggf. in Kombination mit einem Uterus myomatosus, funktioneller Sterilität, Mittelschmerz, Menstruationsverschiebung, dermatologischen Erkrankungen und hämatologischen Erkrankungen als Mittel der Therapie bewährt. Einschränkend bleibt aber zu bemerken, daß nach Absetzen des Präparates die Rezidivrate erheblich ist. Von dieser Seite ist also ein objektiver Befundrückgang nicht immer zu verzeichnen. Nach neueren Beobachtungen wird allerdings nicht

mehr der Höhe der Dosis der verabreichten Östrogene und Gestagene die entscheidende Rolle zugesprochen, sondern vielmehr ihrer biologischen Wirksamkeit. Hierin liegt die eigentliche Schwierigkeit einer spezifischen und nebenwirkungsarmen Therapie (15).

Zweiphasenmethode

Diese von GOLDZIEHER und Mitarbeiter ausgearbeitete Therapieform gleicht sich mehr den physiologischen Gegebenheiten an und bezweckt, die bei der Einphasenmethode aufgetretenen Komplikationen zu umgehen. Dabei wird in der ersten Zyklusphase nur ein Östrogen gegeben, in der zweiten Phase dagegen eine Östrogen-Gestagen-Kombination. Auch hierbei wird ein gestraffter Zyklus angestrebt, wobei die Länge der einzelnen Phasen variieren kann (10, 11, 32).

a) Wirkungsmechanismus

Ebenso wie bei der Einphasenmethode wird der LH-Gipfel in Zyklusmitte nicht beobachtet, während im Zyklusverlauf kleinere, unregelmäßig verteilte LH-Maxima auftreten. Eine Anovulation wird meist erreicht; allerdings ist der Einbruch in das Hypothalamus-Hypophysen-System nicht so evident wie bei der Einphasen-

methode (33, 34, 36).

1. Wirkung auf das Ovar

Im Vergleich zu den Einphasenpräparaten tritt kein signifikanter Unterschied auf; es findet sich in etwa das gleiche Zustandsbild von Ovarien mit unterdrückter Follikelreifung und fehlender Corpora lutea.

2. Wirkung auf die Tube

Der Einfluß auf die Tube ist ebenso wie bei der Einphasentherapie gering. Vermutet wird jedoch ein Einwirken der Gestagene auf den komplizierten Mechanismus von Sekretion und Motilität der Tube (8).

3. Wirkung auf das Endometrium

Im Gegensatz zur Einphasenmethode wird hierbei in Sekretions- und Proliferationsphasen unterteilt, wenn auch ausgereifte Strukturen allerdings selten zu finden sind.

b) Effektivität

Die Kontrazeption ist bei dieser Therapie nicht so sicher, es kann mitunter zu Durchbruchsovulationen kommen. Dem begegnet man dadurch, daß die zweite Phase vor den zu erwartenden Ovulationstermin gesetzt wird. Hierdurch wird eine ausreichende

Unterdrückung des LH-Gipfels in Zyklusmitte erreicht und die kontrazeptive Sicherheit verbessert (27, 33, 34).

c) Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der Zweiphasenpräparate wurden bereits bei den Einphasenpräparaten mit aufgeführt. Es bleibt zu erwähnen, daß bei den östrogenbetonten Zweiphasenpräparaten allerdings in vermehrtem Maße die östrogeninduzierten Nebenwirkungen auftreten können.

d) Spezifische Indikationen

Bei einigen Varianten von Zyklusstörungen werden bevorzugt Zweiphasenpräparate verabfolgt, so z.B. bei sekundärer Amenorrhoe diencephaler und ovarieller Genese, bei den ovulatorischen Oligo- und Polymenorrhoen, weiterhin zur Beeinflussung der Ovulationsblutung sowie der prae- und postmenstruellen Blutung. Bei dysfunktionellen Blutungsstörungen hat sich eine Hormonprophylaxe mit Zweiphasenpräparaten bewährt. An dieser Stelle sei aber auch gesagt, daß nach Absetzen der Therapie eine Behebung der Störung häufig nicht erreicht wurde.
Andere Indikationen zur Sequentialmethode sind funktionelle Dysmenorrhoe, Mittelschmerz und funktionelle Sterilität. Dermato-

logische Erkrankungen und klinische Ausfallserscheinungen in der Praemenopause gehören ebenfalls in das Gebiet der Zweiphasentherapie (4, 13, 15).

Minipille

Diese Art der hormonalen Therapie beruht auf einer kontinuierlichen oralen Gabe niedrig dosierter Gestagene, wobei weder Zykluslänge noch Abbruchblutung berücksichtigt werden.

a) Wirkungsmechanismus

Zweifelsohne wird durch die Gestagene eine Wirkung auf die Gonadotropinabgabe erzielt; jedoch sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen noch zu wenig einheitlich, um einen exakten Mechanismus zu belegen.

Einwirkungen auf Ovar, Tube und Endometrium sind bei diesem Präparat abhängig von der jeweiligen Dosis und unterliegen entsprechenden Veränderungen, die sich im Rahmen der bereits oben diskutierten hormonalen Therapie bewegen. Nach längerer Behandlung findet sich das Endometrium in regressiv bis atrophischem Zustand. Dieses Bild kann im Sinne einer Nidationshemmung verstanden werden und neben einer Hemmung der Spermapenetration und -ascension die kontrazeptive Wirkung der Gestagene erklären

(20, 38).

b) Effektivität

Durch die niedrige Gestagendosis wird nicht immer eine Konzeption vermieden, was dieses Präparat als sicheres Antikonzeptivum ausschließt.

c) Nebenwirkungen

Im Vergleich zu Ein- und Zweiphasenpräparaten treten bei dieser Therapie häufiger Zwischenblutungen auf (16).

Depot-Präparate

Hierunter versteht man besonders injizierbare Präparate, die je nach Dosis einen kontrazeptiven Schutz von 1 bis 6 Monaten gewähren sollen. Ihre Wirkung ist zumindest in der Phase maximaler Resorption einflußnehmend auf die Gonadotropinausschüttung. Die kontrazeptive Sicherheit ist offenbar ausreichend, nur ist der Zeitpunkt des Nachlassens der hormonellen Wirkung individuell verschieden und schwer feststellbar.

An Nebenwirkungen fällt insbesondere eine therapeutisch schwierig zu beherrschende Neigung zu Zwischenblutungen auf, die zwar nach längerer Therapie nachlassen, dann aber häufig in Ame-

norrhoen übergehen.

Trotz vielseitiger Verbesserung kontrazeptiver Methoden im Hinblick auf die Nebenwirkungen, scheint es interessant, nach neuen Wegen zu suchen. Die Erfahrung hat gelehrt, daß es möglich ist, durch Veränderungen am Steroidmolekül einzelne Wirkungen desselben zu verstärken und andere weitgehendst zu eliminieren. In diesem Zusammenhang wurde ein Retroprogesteronderivat untersucht, wobei neben klinischen Daten Untersuchungen über den Einfluß auf den Zervixfaktor sowie auf andere Genitalfunktionen im Vordergrund standen.

II. Chemie des Versuchspräparates und bereits vorliegende Untersuchungsergebnisse

Bei dem Versuchspräparat handelt es sich um ein Präparat der Fa. Hoffmann La Roche, welches die Arbeitsbezeichnung Ro 6-3129 trägt und dessen Strukturformel in der folgenden Abbildung 1 wiedergegeben ist.

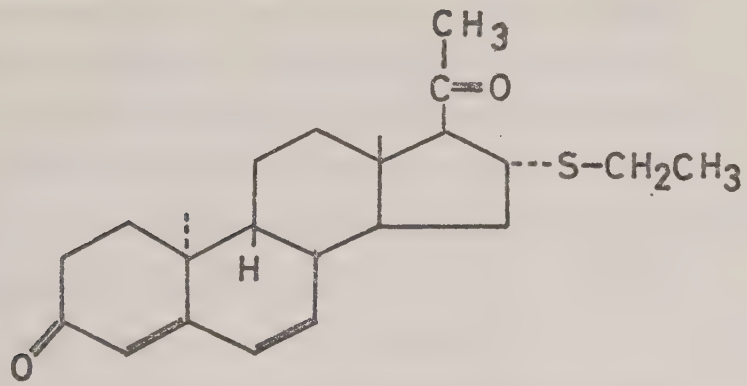


Abbildung 1: Strukturformel des Versuchspräparates Ro 6-3129.

Es ist ein 16 -substituiertes Retroprogesteron, das einer ersten Untersuchungsgruppe von 3 Probandinnen kontinuierlich oral in einer Dosis von 20 mg/die verabreicht wurde. Es waren gesunde

Frauen mit ovulatorischen Zyklen, bei denen zuvor eine beiderseitige Tubenligatur vorgenommen worden war. Während der Therapie wurden zur Prüfung der Ovarialfunktion die Basaltemperaturmessung, Smearentnahmen und quantitative Hormonbestimmungen durchgeführt.

Die zervikale Schleimbildung zeigte in Zyklusmitte eine auffallende Mucusverdickung, die Spermapenetration war bei obiger Dosis negativ. Bemerkenswert ist die Abhängigkeit der Spermainvasionshemmung von Dosis und Zeit. Ohne Therapie verlieren die aufsteigend beweglichen Spermien ihre Motilität nur langsam im Verlauf von zwei Stunden; unter der Therapie zeigen die propulsiv beweglichen Spermien sehr bald nur noch lokale Motilität.

Eine zweite Gruppe von Probandinnen wurde mit einer Dosis von 12 mg/die therapiert; dabei war die Fertilität nachgewiesen und eine erneute Schwangerschaft keine besondere Schwierigkeit. Unter der Therapie waren die Zyklen vorwiegend ovulatorisch, nur schien die Corpus luteum-Phase verkürzt.

Penetrationsversuche wurden bei 17 Probandinnen über einen Zeitraum von insgesamt 116 Zyklen bei einer Dosierung von 12 mg/die durchgeführt. Die Zyklusverläufe wichen zeitlich nicht von denen der Norm ab. Ungefähr 60 % der Zyklen verliefen ovulatorisch,

wobei allerdings wiederum die häufig verkürzte Corpus luteum-Phase auffiel. Blutungsdauer, Zykluslänge und Anzahl der blutungsfreien Tage waren kongruent zu der Norm eines unbehandelten Kollektivs. Aus den Untersuchungen geht hervor, daß unter der Therapie bis zu 12 Stunden nach Tabletteneinnahme eine Hemmung der Spermapenetration erreicht wird. Nach Ablauf der 12 Stunden wird in einzelnen Fällen eine nachlassende Wirkung beobachtet und bereits nach 15 Stunden sind bis zu 30 % propulsiv bewegliche Spermien nachweisbar (2, 6, 17, 23, 24, 28, 29, 30, 31).

Um weitere Hinweise für den Wirkungsmechanismus dieser Substanz zu erhalten, wurden Untersuchungen über Konzentration in Körperflüssigkeiten durchgeführt, wobei nachfolgend lediglich auf Plasmastudien eingegangen werden soll.

III. Untersuchungsgut und Methodik

In einer weiteren Studie wurden mit dem radioaktiv markierten Steroid insgesamt 19 Untersuchungen durchgeführt, wovon 6 unter der 12 mg-Dosierung liefen, 5 unter 20 mg und 8 unter 24 mg. Die Mehrzahl der Versuche wurde in Zyklusmitte vorgenommen und zwar bei 6 Patientinnen mit und bei 13 ohne kontinuierliche Therapie.

Die markierten Tabletten standen in zwei Zusammenstellungen zur Verfügung, wobei der Wirkstoffgehalt in allen Fällen 12 mg/Tablette betrug. Einmal war die Substanz an C 7 mit Tritium markiert und wies eine Gesamtaktivität von 116,4 bzw. 125 uC/Tablette auf, während eine weitere Charge zusätzlich mit ^{35}S markiert war und eine Gesamtaktivität von 157,2 uC/Tablette zeigte. Mit letzterer Charge wurden 6 Einzelversuche durchgeführt.

Patientengut

Alle Patientinnen waren im geschlechtsreifen Alter, zwischen 28 und 41 Jahren. Bei einigen Patientinnen bestand eine suspekte Portioerosion, was eine Portiokonisation mit Korpusabrasio recht-

fertigte. Bei den Patientinnen, die unter der Diagnose "Uterus myomatosus mit Beschwerden" in Behandlung standen, wurde eine Totalexstirpation des Uterus unter Mitnahme eines Ovars und der dazugehörigen Tube durchgeführt. Die übrigen Frauen zeigten einen unauffälligen Genitalbefund.

Gewinnung des Plasmas

5 bis 20 ml venöses Blut wurden heparinisiert und 10 Min. bei 3000 U/min zentrifugiert. Bis zur Aufarbeitung wurde das abgetrennte Plasma tiefgefroren. Das Blut wurde bis 24 Stunden nach Tabletteneinnahme in verschiedenen Intervallen abgenommen. Zur Auswertung eigneten sich 15 Einzelversuche.

Aufarbeitung des Plasmas

Folgendes Extraktionsverfahren kam zur Anwendung:
Das Plasma wurde 2mal mit 5 Vol. Diäthyläther und 2mal mit je 5 Vol. Chloroform ausgeschüttelt. Die Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, vereinigt und zur Trockne gebracht. Die in der wässrigen Phase verbliebene Aktivität ließ sich nach Ausfällen der Proteine mit 5 Vol. Methanol-Chloroform (1:1 v/v) und Eindampfen im Rotationsverfahren gewinnen.
Von den vereinigten Extrakten wurden 1/10 zur orientierenden

Aktivitätsbestimmung entnommen, der Rest zum Teil wiederholt chromatographiert und zwar auf Kieselgel G-Dünnschichtplatten (Merck) in den Lösungssystemen:

Chloroform-Dioxan	94:6 (v/v)
Chloroform-Äthanol	4:1 (v/v)
Chloroform-Äthanol	9:1 (v/v)
Chloroform-Äthanol	18:1 (v/v)

Die verwandten Lösungen wurden nach den üblichen Methoden gereinigt (25). Die Lokalisation der Radioaktivität auf den Dünnschichtplatten erfolgte mit dem Dünnschichtscanner LB 2722 (Labor Prof. Bertold, Wildbad). Die derartig festgelegten radioaktiven Zonen wurden mit Chloroform-Methanol (1:1, v/v) nach Inaktivieren des Kieselgels über Wasserdampf mehrmalig eluiert. Die endgültige quantitative Messung der Radioaktivität erfolgte im Szintillationsspektrometer von Packard, Typ TRI-CARB und zwar in 0,1 ml Methanol und 20 ml Szintillationsflüssigkeit (5,5 g Permablend in 1000 ml Toluol, Packard Instruments). Die doppelt markierten Proben wurden gleichzeitig in zwei verschiedenen für ^{3}H und ^{35}S spezifischen Kanälen gemessen.

IV. Ergebnisse

Auf Grund der im Verhältnis zur individuellen Schwankung kleinen Untersuchungszahl ergab eine statistische Auswertung eine sehr hohe Streubreite, die keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen erkennen ließ. Trotzdem scheint die graphische Wiedergabe der Konzentrationsverläufe der einzelnen Gruppen interessant.

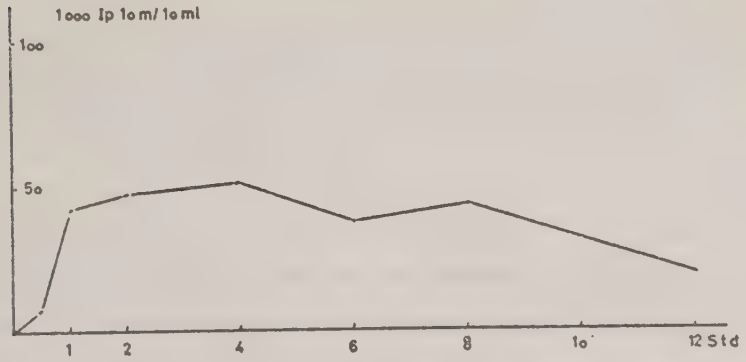


Abbildung 2: Gesamtkurve der Plasmaaktivität von 13 Fällen, wobei eine Dosierung von 12 bzw. 24 mg/die der Substanz Ro 6-3129 verabreicht wurde (6 Probandinnen standen unter

kontinuierlicher Therapie, während die übrigen eine einmalige Tablettendosis erhielten.)

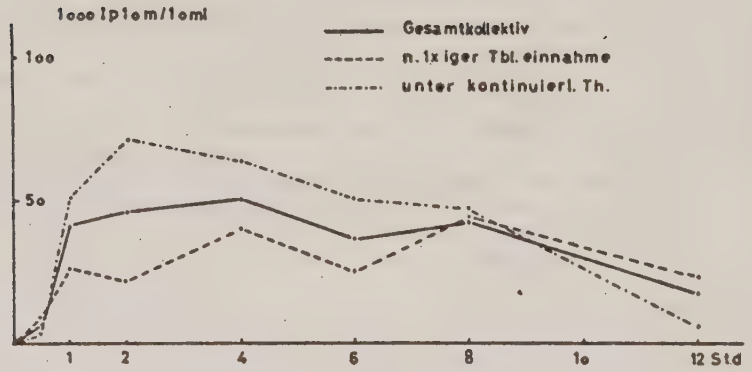


Abbildung 3: Gesamtkurve wie oben angegeben, 6 Fälle unter Therapie sowie 7 Fälle mit einmaliger Applikation von Ro 6-3129 in einer Dosis von 12 bzw. 24 mg/die.

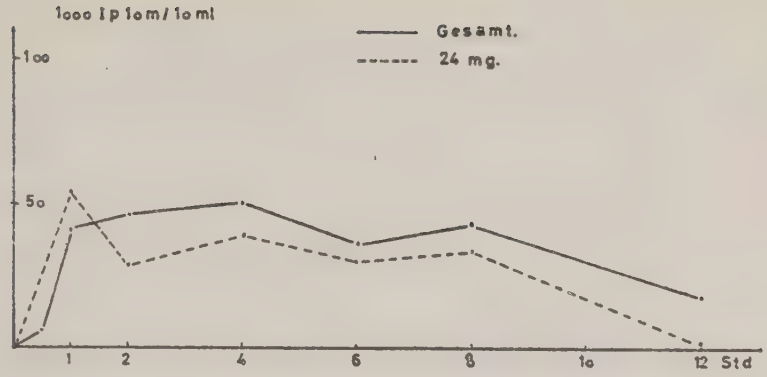


Abbildung 4: Gesamtkurve wie oben angegeben sowie 7 Fälle unter der Dosierung von 24 mg/die der Substanz Ro 6-3129.

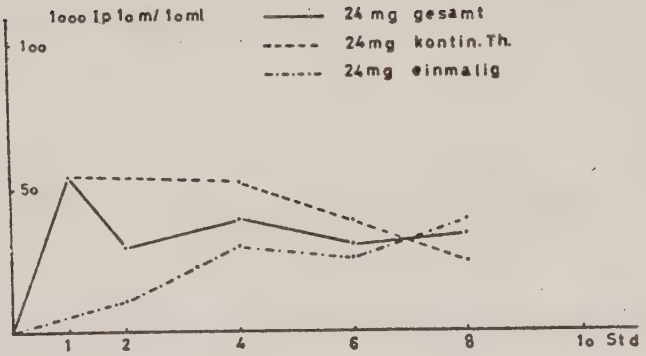


Abbildung 5: Gesamtkurve der Plasmaaktivitäten von 7 Probandinnen unter 24 mg/die der Substanz Ro 6-3129, davon 3 Fälle mit Therapie sowie 4 Fälle ohne Therapie.

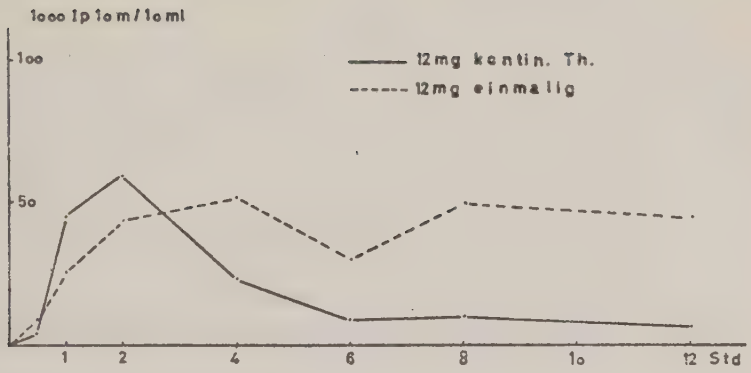


Abbildung 6: Gesamtkurve der Plasmaaktivitäten von 3 Fällen unter Therapie und der Dosierung von 12 mg/die der Substanz Ro 6-3129 sowie 3 Fälle ohne Therapie und gleicher Dosierung.

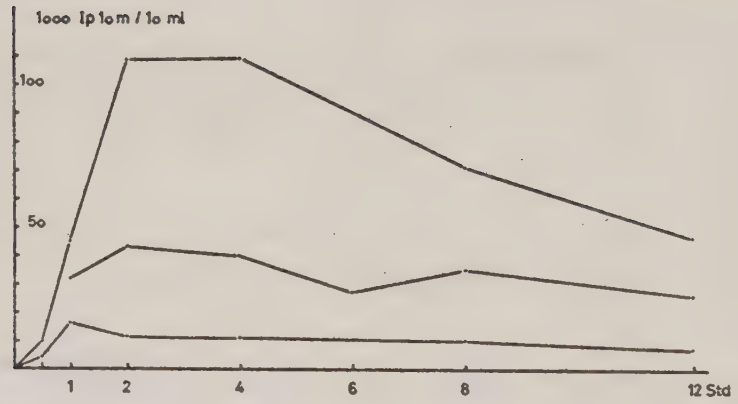


Abbildung 7: Mittelwert und Extremstreuung der Plasmaaktivitäten von 6 Fällen bei 12 mg/die Ro 6-3129 unter einmaliger und kontinuierlicher Therapie.

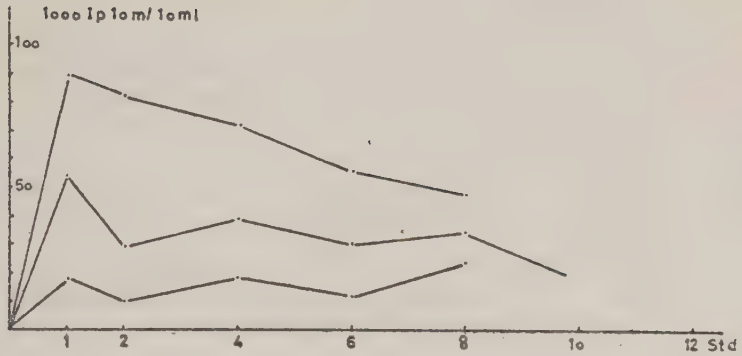


Abbildung 8: Mittelwert und Extremwertstreuung der Plasmaaktivität von 7 Fällen bei einer Dosierung von 24 mg/die Ro 6-3129 unter einmaliger und kontinuierlicher Therapie.

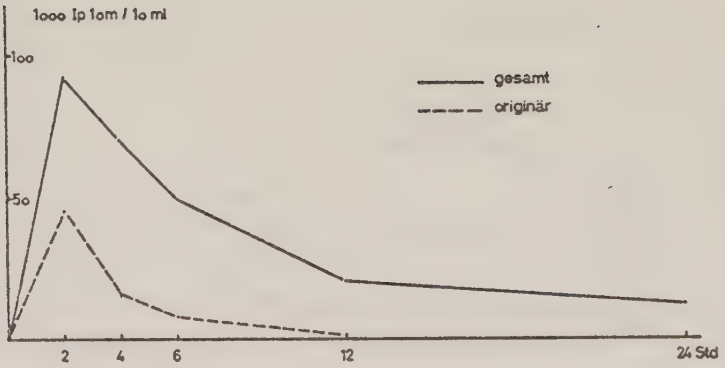


Abbildung 9: Gesamtaktivität und Aktivität der chromatographisch originären Substanz Ro 6-3129 im Verlauf von 24 Stunden nach Gabe von 20 mg.

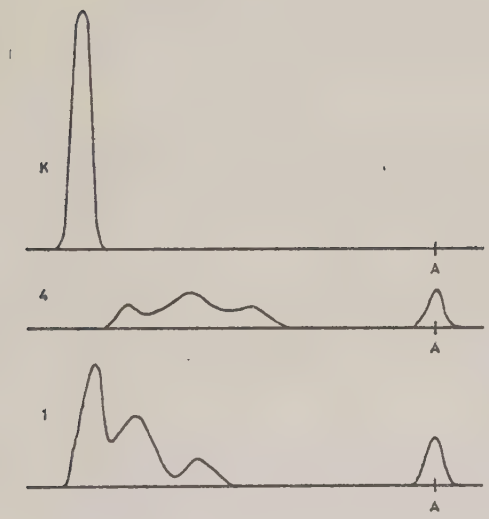


Abbildung 10: Radiochromatogramm der originären Substanz und von Plasmaextrakten 2 (1) und 12 (4) Stunden nach Tabletteneinnahme.

Impulse gemessen über 10 min auf 10 ml Plasma berechnet

	Std.	1/2	1	2	4	6	8	12
M_1	12 mg o. Th.	9 500	36 800	69 500	109 500		71 200	45 500
M_2	12 mg m. Th.	3 900	45 000	108 000	30 600		10 000	6 900
M_3	12 mg o. Th.		16 000		34 400	37 400	29 600	
M_4	12 mg m. Th.			88 400	106 500	70 700	67 300	
M_5	12 mg o. Th.			19 200	10 700	22 600		
M_6	12 mg m. Th.			10 700	15 800	9 100		
M7	24 mg m. Th.			50 800	62 300	55 700	24 800	
M_8	24 mg m. Th.		18 900	30 600	22 800	22 200		
M_9	24 mg m. Th.		89 300	82 000	72 300			
M22	24 mg o. Th.			9 200	24 700	12 200		2 000

	Std.	1/2	1	2	4	6	8	12
IM_1	24 mg o. Th.			10 600	18 100	18 200		
IM_2	24 mg o. Th.			10 900	33 200	41 200	47 500	
II M1	24 mg o. Th.			12 700	45 300	32 100	31 400	
Mm	ge- samt	6 700	41 000	41 800	45 000	32 900	40 200	18 100
Mm	o. Th.	9 500	26 400	22 000	39 400	27 200	44 900	23 700
Mm	m. Th.	3 900	51 000	61 700	51 700	39 400	34 000	6 900
Mm	12 mg m. Th.	3 900	45 000	59 000	27 600	9 100	10 000	6 900
Mm	12 mg o. Th.	9 500	26 400	44 300	51 500	30 000	50 400	45 500
Mm	24 mg		54 100	29 500	39 800	30 200	34 500	2 000
Mm	24 mg o. Th.			10 500	30 300	25 900	39 400	2 000
Mm	24 mg m. Th.		54 100	54 400	53 400	38 900	24 800	

V. Diskussion

Die dargestellten Ergebnisse der Plasmauntersuchungen sollten unter anderem Hinweise bezüglich der in den Penetrationsversuchen festgestellten relativ kurzen Wirkungsdauer dieser Substanz erbringen, da man aus derartigen Verläufen pharmakokinetische Rückschlüsse ziehen kann.

Hinsichtlich der Resorption läßt sich aus allen aufgeführten Kurven entnehmen, daß dieses Retroprogesteronderivat relativ rasch aus dem Magen-Darm-Trakt in das Blut übergeht. In diesem Zusammenhang ist der in den Abb. 9 und 10 erhobene Befund von besonderem Interesse. Obwohl hier kein direkter Beweis erbracht werden kann, darf man vermuten, daß bereits bei der Resorption ein gewisser Metabolismus vonstatten geht, da zur Zeit der maximalen Plasmakonzentration - 2 Stunden nach Tabletteneinnahme - bereits 50 % der Radioaktivität in der Fraktion der Metaboliten zu finden sind. Dieser Umstand mag ausschlaggebend sein, daß diese Substanz nur relativ kurze Zeit im Körper wirksam bleibt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist dieses Problem lediglich an einem Einzelfall dargestellt; es sei an dieser Stelle vermerkt,

daß diese Befunde reproduzierbar waren, wenn auch eine relativ große Schwankungsbreite hinsichtlich Zeit und Konzentration beobachtet wurde.

Bei der beschriebenen Versuchsanordnung, die einmal verschiedene Dosierungen, zum andern das Problem der einmaligen und der kontinuierlichen Anwendung beinhaltet, hätte man unter Umständen gewisse gruppenspezifische Unterschiede erwarten können. Eine rechnerische Auswertung zeigte allerdings offenbar auf Grund der relativ kleinen Fallzahl eine erhebliche Streubreite, die keine Signifikanz zwischen den einzelnen Gruppen erbrachte. In diesem Zusammenhang muß auch auf individuelle Faktoren hinsichtlich Resorption, Alter, Gewicht u.a.m. verwiesen werden. Nach statistischen Gesichtspunkten konnte jedenfalls die Nullhypothese in keinem Fall widerlegt werden. An Stelle einer rechnerischen Auswertung erfolgte daher die graphische Darstellung der aktuellen Werte, aus der sich gewisse Tendenzen ablesen lassen. So scheint zwar für die Dosierungen 12 und 24 mg kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Plasmakonzentrationen zu bestehen; andererseits laufen die Kurven innerhalb dieser Dosierungsgruppen, unterteilt nach einmaliger und kontinuierlicher Anwendung, parallel:

Unter fortlaufender Therapie ist der Anstieg sowohl bei 12 als auch bei 24 mg relativ steil, dagegen die Endkonzentration geringer als nach einmaliger Tabletteneinnahme.
Welche Faktoren dafür verantwortlich sind, kann an dieser Stelle nicht beantwortet werden. Bei einer weitergehenden diesbezüglichen Untersuchung müßten jedoch u.a. Verdünnung und gegebenenfalls Enzyminduktion berücksichtigt werden. Es läßt sich bei der gewählten Versuchsanordnung jedenfalls kein Vorzug der kontinuierlichen gegenüber der einmaligen Anwendung postulieren. Eine besondere Rolle dürften in diesem Zusammenhang die Metaboliten spielen, über deren Natur aber an dieser Stelle nichts ausgesagt werden kann.
Nach RINDT soll die schwefelhaltige Seitenkette an C 16 für die spezifische Wirkung dieses Retroprogesteronderivates eine wesentliche Rolle spielen. Es konnte gezeigt werden, daß die Bildung von Metaboliten zum Teil mit einem Verlust dieser Schwefelgruppe einhergeht.(28, 29, 30, 31).

Obwohl die Untersuchungen von Plasmakonzentrationen keine Rückschlüsse auf den primären Wirkungsmechanismus der Substanz erlauben, sind sie als Beitrag zur Klärung desselben unerläßlich,

da unabhängig von der Verweildauer am Wirkungsort das Angebot der Wirksubstanz über den Blutweg von entscheidender Bedeutung ist.

Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus wird ein spezifischer Angriffspunkt am Zervixdrüsenepithel vermutet, wie Untersuchungen über Gewebskonzentrationen, Ausscheidung im Zervikalschleim und autoradiographische Befunde nahelegen. Als Grundlage für eine derartige Annahme mag die Arbeitshypothese von ODEBLAD dienen, daß der unterschiedlichen Penetrierbarkeit des Schleimes bestimmte Feinstrukturen der schleimbildenden Makromoleküle zuzuordnen sind. Unter anderem nimmt er eine netzartige Struktur für den hochviskösen Schleim in der frühen Follikel- und in der Corpus luteum-Phase an, während in der periovulatorischen Phase eine parallele Anordnung mit Saftspaltenbildung vorherrsche. Durch den Anstieg der Östrogene wird eine periovulatorische Veränderung des Zervikalsekretes herbeigeführt. Das postovulatorisch vermehrt gebildete Progesteron wirkt diesem Mechanismus entgegen, so daß in der Corpus luteum-Phase erneut ein hochvisköser Schleim vorliegt. Auf dieser Theorie aufbauend, erklärt sich die erhöhte Viskosität mit Penetrationshemmung bei Verabreichung auch synthetischer Gestagene (23).

Weiterhin läßt sich sagen, daß die Untersuchungen über die Plasmakonzentration den klinischen und klinisch-experimentellen Befunden insofern entsprechen, als sie eine teilweise Erklärung für die relativ kurze Wirkdauer erbringen.

Vergleiche der untersuchten Substanz Ro 6-3129 mit Chlormadinonacetat, Norethisteron sowie Lynestrenol zeigen einen auffallend raschen Abfall der Aktivität (5, 14, 22). Ausschlaggebend für die biologische Aktivität derartiger Substanzen ist aber weniger die Gesamtaktivität als vielmehr die dem originären Steroid zuzuordnende Aktivität. In Gegenüberstellung zu Norethisteron wird im vorliegenden Fall unter Bezugnahme auf die letzten beiden Abbildungen deutlich, daß bei relativ raschem Metabolismus auf der einen Seite und relativ langer Verweildauer von Metaboliten auf der anderen Seite fälschlicherweise eine zu lange Wirkungsdauer angenommen wird. Als Arbeitshypothese für eine klinische Anwendung würde sich das beschriebene Präparat in der genannten Dosierung von 12 bis 24 mg/die für den gezielten präkoitalen Einsatz unter Umständen eignen. Erste diesbezügliche Untersuchungen weisen darauf hin, daß eine derartige Anwendung in der Praxis durchaus möglich ist (RINDT, persönl. Mitteilung).

VI. Zusammenfassung

Aus vorangegangenen Untersuchungen ging hervor, daß das unter der Arbeitsbezeichnung Ro 6-3129 untersuchte Retroprogesteronderivat eine ausgesprochen hemmende Wirkung auf die Spermaascension zeigte. Der Wirkungsmechanismus am weiblichen Genitale ist vorwiegend lokaler Art und zwar wird zum Zeitpunkt der Ovulation eine temporäre Zervixblockade aufgebaut. Diese findet ihre Erklärung in einer auffallenden Mucusverdickung, welche funktionell dem Zervixdrüsenepithel zuzuschreiben ist. Die Auswirkung auf den weiblichen Zyklus ist bis auf eine verkürzte Corpus-luteum-Phase unauffällig.

Die relativ kurze lokale Wirkungsdauer der Substanz rechtfertigt die vorgenommenen Untersuchungen über das Verhalten dieses Präparates im Hinblick auf die Plasmakonzentration nach oraler Applikation. Hierbei zeigt sich eine schnelle Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt mit maximalen Plasmakonzentrationen innerhalb der ersten beiden Stunden. Ebenso auffallend ist aber auch der rasche Abfall der originären Substanz, während die anfallenden Metaboliten noch bis zu 24 Stunden später nachweisbar bleiben. Auf diesen Befunden aufbauend ist eine kurzfristige Medikation, insbesondere präkoital, in Betracht zu ziehen.

VII. Literaturverzeichnis

1. BARNES, A.: Contraception: education and organisation. Adv. Fertil. Control 4: (1969) 57-61

2. BAUERMEISTER, B.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Zervixfaktors durch ein neues Retroprogesteronderivat. Inauguraldissertation, Homburg 1972

3. BRAYER, F.T.; CHIAZZE, L.; DUFFY, B.J.: Calender-rhythme and menstrual cycle range. Fertil. Steril. 20: (1969) 279-288

4. BREHM, H.: Die Auswirkung langdauernder Kontrazeption. Med. Welt 38: 2054-2066 (1968)

5. Fa. CILAG ORTHO: Norethisteron. Persönl. Mitteilung.

6. DAVAJAN, V.; KINITAKE, G.M.: Fractional in vivo and in vitro examination of post-coital cervical mucus in human. Fertil. Steril. 20: (1969) 197-210

7. DOLAN, S.J.; GRAPIN, A.M.; FREYCHET, P.; ROSELIN, G.: Dosage plasmaligne de l'hormone luteinisante humaine (HLH) par la méthode radioimmunologique. Faux de la HLH dans le plasma au cours du cycle menstruel de la femme normale pendant et après l'arret de contraceptif oral. Compt. Rend. 267: (1968) 1162-1165

8. ERB, H.; WENNER, R.: Hormonelle Beeinflussung der menschlichen Tubenmotilität. Experientia 25: (1969) 411-412

9. FROMM, G.; KLUG, S.: Notwendigkeiten und Methoden der Familienplanung in Industrie- und Entwicklungsländern. Med. Wschr. 22: (1968) 434-438

10. GOLDZIEHER, I.W.; MAAS, I.M.; HINES, D.C.: Seven years of clinical experience with a sequential oral contraceptive. Int. J. Fertil. 13: (1968) 399-404

11. GOLDZIEHER, I.W.: The incidence of side effects with oral or intrauterine contraceptives. Amer. J. Obstet. Gynec. 102: (1968) 91-94

12. HALBRECHT, I.: Ovarian function and body temperature.
Lancet II: (1945) 668-669

13. HALLER, J.: Ovulationshemmung durch Hormone.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971

14. HANDY, R.W.; PALMER, K.H.; WALL, M.E.: Metabolism of antifertility steroids. VII. Chlormadinon-acetat.
Pharmacologist 13: (1971) 221

15. HEINEN, G.: Die differenzierte Anwendung von Kombinations- und Sequentialpräparaten in der hormonalen Ovulationshemmung.
Prakt. Arzt 12: (1970) 1-9

16. HEINEN, G.; RINDT, W.; YEBOA, J.; UMLA, H.: Hormonal contraception with 0,5 mg Chlormadinonacetate by continuous administration.
Contraception 3: (1971) 45-54

17. HEINEN, G.; RINDT, W.; AUGUSTIN, M.: Clinical experience with two retroprogesterones in precoital contraception.
VIIth World Congr. Fertil. Steril., Tokio 1971

18. HEISS, H.: Probleme der modernen Geburtenregelung.
Wien. Med. Wschr. 119: (1969) 315-322

19. HERZBERG, M.; JÖEL, C.A.; KATCHALSKY, A.: The cyclic variation of natrium chlorid content in the mucus of the uteri.
Fertil. Steril. 15: (1964) 684-694

20. JACOBS, C.; HEINEN, G.; RINDT, W.; UMLA, H.; KÜBLER, W.: Clinical experience with low dose progestagens in contraception.
VIIth World Congr. Fertil. Steril., Tokio 1971

21. LUNENFELD, B.; ESHKOL, A.; INSLER, V.; KRAIEM, Z.: Metabolic Disorders in the ovary.
Adv. Metab. Disorders 3: (1968) 153-207

22. VAN DER MOLEN, H.J.; HART, P.G.; WIJMENGA, H.G.: Studies with 4-^{14}C-Lynestrenol in normal and lacting women.
Acta Endocrinol. 61: (1968) 255-274

23. ODEBLAD, E.: Undersökninger av cervixfaktorn vid behandling med Ovulen.
Lakartidningen 64: (1967) 2903-2906

24. ODEBLAD, E.: Types of human cervical secretion.
Acta Europ. Fertil. 1: (1969) 99-116

25. OERTEL, G.W.: Chemische Bestimmung von Steroiden im menschlichen Harn.

Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964

26. PALMER, A.: The diagnostic use of the basal body temperature in gynecology and obstetrics. Obstet. Gynec. 4: (1949) 1-27

27. RINDT, W.: Modifikationen der Sequentialmethode in der Ovulationshemmung. 143. Tagung Mittelrhein. Gesellsch. Geburtsh. Gynäkol., Saarbrücken 1972

28. RINDT, W.; HEINEN, G.: Studies on the distribution and mechanism of action of a new retroprogesterone as an antifertility agent. 3rd Intern. Congr. Hormonal Steroids, Hamburg 1970

29. RINDT, W.; AUGUSTIN, M.; HEINEN, G.: Studies on cervical contraception with retrosteroids. VIIIth Acta Endocr. Congr., Kopenhagen 1971

30. RINDT, W.; HEINEN, G.; MENZEL, P.: Studies on the mechanism of action of a retroprogesteron in precoital contraception in women. VIIth World Congr. Fertil. Steril., Tokio 1971

31. RINDT, W.: Wirksamkeit und Metabolismus eines Retroprogesterons in der hormonellen Cervixblockade.
VI. Akad. Tagung deutschspr. Prof. u. Priv.-Doz. f. Geburtsh. Gynäkol., Luzern 1971

32. SEGAL, S.J.; TIETZE, C.: Contraceptive technology: current and prospektive methods.
Reports on Population Family Planning 10: (1969) 1-20

33. SWERDLOFF, R.S.; MISHELL, D.R.; ODELL, W.D.: Oral contraceptives: effect on serum LH and FSH.
Clin. Res. 17: (1969) 110

34. SWERDLOFF, R.S.; ODELL, W.D.: Serum luteinizing and follicle stimulating hormone levels during sequential and nonsequential contraceptive treatment of eugonadal women.
J. Clin. Endocr. Metab. 29: (1969) 157-163

35. SWYER, G.M.: Liquid paraffin and oral contraceptives.
Praetitioner 202: (1969) 592

36. TAUSK, M.: The mechanism of action of oral contraceptives.
Acta Obstet. Gynec. Scand. 48: (1968) 41-58

37. TIETZE, C.; LEWIT, S.: Abortion.
Scientific Amer. 220: (1969) 21-27

38. TYLER, E.T.: Studies on "Mini-Micro" contraceptive doses of a new progestagen.
Intern. J. Fertil. 13: (1968) 460-465.

Herrn Professor Dr.med. H. Limburg, Direktor der Univ.-Frauenklinik Homburg-Saar, danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes an seiner Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr.med. W. Rindt, Oberarzt der Univ.-Frauenklinik Homburg-Saar, für die Überlassung des Themas und seine freundliche Anleitung bei der Durchführung und Gestaltung der Arbeit.

Ebenfalls danken möchte ich Fräulein I. Höffgen für ihre labortechnische Unterstützung.

Lebenslauf

Geboren wurde ich als Sohn des Arztes Dr.med. Hans Freude und seiner Ehefrau Dr.med. Lore Freude, geb. Reuter, am 30.11.1943 in Pritzwalk/Brandenburg. Mein Vater starb 1945 an den Folgen einer Kriegsverletzung. Mitte 1949 siedelten meine Mutter, mein Bruder und ich aus der SBZ ins Saargebiet über.

Im September 1949 wurde ich in Mettlach/Saar eingeschult, besuchte bis März 1955 die Volksschule und anschließend bis März 1965 das Staatliche Neusprachliche Gymnasium in Traben-Trarbach, welches ich mit dem Abitur abschloß.

Im Sommersemester 1965 studierte ich an der Universität des Saarlandes Jura, das folgende Semester Chemie und begann im Sommersemester 1966 mit dem Medizinstudium. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich am 12.4.1967, die ärztliche Vorprüfung am 9.4.1969 ab, beides an der hiesigen Universität. Im Wintersemester 1969/70 studierte ich in Heidelberg, das folgende Semester in Kiel. Das medizinische Staatsexamen beendete ich im Juli 1972 an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes.

Vom 1.10.1972 bis 31.3.1973 arbeitete ich als Medizinalassistent in der II. Inneren Abteilung des Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhauses in Berlin. Seit dem 1.4.1973 bin ich - gleichfalls als Medizinalassistent - in der Chirurgie des Städtischen Behring-Krankenhauses Berlin tätig.